

# Perinatal essential fatty acids and atopy

Citation for published version (APA):

van Gool, C. J. A. W. (2002). *Perinatal essential fatty acids and atopy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20021030cg>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2002

**DOI:**

[10.26481/dis.20021030cg](https://doi.org/10.26481/dis.20021030cg)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

Atopic diseases (atopic dermatitis/ milk scab, food allergy, hay fever and other airway allergies, and allergic asthma) in the Western world has increased two- to threefold over the last three decades. The role of essential fatty acids in the development of atopic dermatitis is subject of this thesis. Essential fatty acids (EFAs) are poly-unsaturated fatty acids from the n-3 and n-6 families which, regarding their role in the human body, are indispensable. The two main EFAs linoleic acid and alpha-linolenic acid, cannot be synthesized *de novo* and have to be taken up from the diet. Humans are able to process these EFAs into even more elongated and more unsaturated fatty acids. When we refer to EFAs in this thesis we do not only mean LA and ALA but also their more elongated and more unsaturated fatty acids of the same family.

In **chapter 1** it is described how these EFAs can be involved in the etiology of atopic diseases. In the n-6 EFA family, linoleic acid, derived from food, is subsequently converted into gamma-linolenic acid (GLA) and longer-chain polyenes (LCPs) such as dihomogamma-linolenic acid and arachidonic acid. Although LCPs of the n-3 EFA family can be synthesized from alpha-linolenic acid (ALA), the major source of n-3 LCPs is food. In the 1930s, lower levels of arachidonic acid, an n-6 LCP, were reported in the serum of children with atopic dermatitis compared to healthy children. More recent studies have shown higher levels of LA and substantially lower levels of its LCPs in the blood of patients with atopic dermatitis. As an explanation for these findings a reduced conversion of linolenic acid into gamma-linolenic acid and subsequent LCPs was suggested, possibly as a consequence of an impaired activity of the enzyme delta-6-desaturase (D6D-hypothesis).

In the early nineteen nineties, Galli and co-workers found that lower n-6 LCP levels in umbilical cord blood preceded the development of atopic dermatitis in newborn infants with a family history of atopic disease. Other studies showed that breast milk from mothers whose infants subsequently developed atopic dermatitis contained less n-6 LCPs than milk from mothers whose infants remained unaffected. Furthermore, it became clear that prolonged breast feeding protects the infant against the development of atopic diseases. Unlike breast milk, infant formulas for term neonates until recently contained only linoleic acid and alpha-linolenic acid as EFAs but no LCPs.

In this thesis the results of a study is described (which we have named the EFAtop study, after 'EFAs' and 'atopy') to study the role of EFAs in the etiology of atopic diseases, assuming a diminished activity of the D6D (D6D-hypothesis). Meanwhile a new hypothesis was formulated by Black and Sharpe suggesting that the n-6/n-3 ratio in the current diet might have been the base of the increasing rise of atopic diseases in the past decades. In West European countries the consumption of n-6 and n-3 EFAs has changed considerably as a result of increased linoleic acid intake, mostly from margarines and vegetable oils, and a decrease of n-3 EFA intake, mostly a reduction in the intake of fatty fish. This role of the ratio of dietary n-6/n-3 EFAs was supported by several observational studies, which showed that a high intake of margarine and a low intake of butter were associated with atopic diseases in infants. We were able to test this hypothesis in the EFAtop study

The EFAtop study comprised **two major studies**, an observational study as described in **chapter 2** and a randomized controlled clinical trial, as described in **chapter 3**. In both studies, atopic, pregnant women were included at 34-36 weeks of gestation. Main outcome

measures were presence of atopic dermatitis (as assessed by the UK Working Party Criteria) and severity of atopic dermatitis (as assessed by the SCORAD). Apart from these clinical outcome measures we measured patho-biological markers of the atopic constitution: total and specific IgE. Allergic symptoms are usually based on the formation of IgE antibodies against normal substances that are present in the air or in food (specific IgE; IgE-mediated hypersensitivity); while higher total IgE levels in the blood serum in early life a marker is for an atopic constitution. Total serum IgE was measured in the neonate at one week of age as a predictor of later atopic outcomes. EFA status and IgE status of the mothers were assessed at entry. In the neonates EFA status of plasma phospholipids was assessed at one week, three months, six months and one year of age.

The observational study described in **chapter 2** aimed at confirming the study by Galli *et al.* who showed that early changes in EFA status preceded the development of atopic dermatitis. In our study 64 mothers and their infants were followed from 34-36 weeks of gestation until the infant reached the age of one year. All mothers breast-fed their infants for at least 4 weeks. As a measure of D6D activity, we calculated two D6D metabolic indices from the EFA levels, for the n-6 EFAs and the n-3 EFAs respectively. At the same time we looked at the ratio between the n-6/n-3 EFAs and at two indices that are a measure for n-3 status, the DHA sufficiency index and the DHA deficiency index. Twenty-five children developed atopic dermatitis at the age of one year. Both D6D indices showed no relation with the atopic outcomes. Our study did not confirm the lower levels of n-6 LCPs in breast milk from mothers of atopic children as previously reported. However, in the infants with the severest dermatitis compared to the least affected group the docosahexaenoic acid (DHA) sufficiency index was 53% lower in mothers prepartum, 31% lower in the infant at one week and 58% lower at three months. These results do not support the D6D-hypothesis, but suggest that lower levels of n-3 LCPs worsen the development of atopic dermatitis. This is partially in line with the n-6/n-3 hypothesis. Because our results are not in concordance with previous studies (performed in Italy and Zimbabwe; including the study by Galli) we speculate that these differences are a result of a higher intake of linoleic acid and a higher ratio of n-6/n-3 EFAs in the intake of EFAs in the Netherlands.

Results from our study are not consistent with the hypothesis that an inborn defect of the D6D enzyme system in mothers or infants causes atopic disease. Our results do support a potential role in the etiology of atopic dermatitis of a relative deficiency of n-3 LCP intake by the mother, which determines n-3 status in the infants through intra-uterine supply and lactation.

**Chapter 3** presents the design and the results of a randomized controlled trial (RCT). The expectation was tested that dietary supplementation of formula with borage oil, which is rich in GLA, in the first six months of life, in a dosage comparable to the intake by breastfeeding, might prevent the development of atopy. The expectation is predicted by the D6D-hypothesis, because GLA is the first product of LA in the chain of n-6 EFAs, and supplementation is supposed to circumvent the impaired D6D desaturation. Participants were 118 formula fed infants from mothers with a history of atopic diseases. The infants were randomly assigned to either GLA supplementation or to placebo supplementation. The intention-to-treat analysis showed that the risk of atopic dermatitis and severity of dermatitis at one year tended to be lower in the GLA supplemented group compared to the placebo

group. Also secondary measures of atopic dermatitis (itch, and use of topical steroids) tended to be lower in the GLA supplemented group. However, the effect was smaller than predicted and did not reach statistical significance.

The level of GLA in blood plasma doubled in supplemented infants compared to the placebo group. We used this increase of GLA in plasma phospholipids as a marker of compliance and investigated whether this increase correlated with the atopic outcomes. This explanatory analysis showed that a high increase in GLA level between one week and 3 months of age was associated with a statistically significant lower dermatitis severity score at the age of one year. Because this result is not based on an-intention-to-treat analysis causal proof is not ensured and biases may be present. The results were systematically checked for biases but none could be demonstrated. Also, the result could be explained by a metabolic difference in EFA metabolism between infants with and without atopy, which only comes to expression after GLA supplementation. However, we do not find this plausible because this does not fit in one of the hypotheses. We conclude that supplementing infants at risk of developing atopic dermatitis with GLA may alleviate the severity of atopic dermatitis, but we cannot confirm this with causal evidence.

We found remarkable similarities in the observational study and the RCT with respect to the outcome measures. The results of both our observational study and RCT (**chapters 2 and 3**) suggest that EFAs are related to the severity of atopic dermatitis, but not to total or specific IgE. Therefore, EFAs play no direct role in the IgE mediated component of atopy, but do exert an influence on the severity of dermatitis in the first year of life, probably as result of anti-inflammatory effects of EFAs such as GLA and n-3 EFAs. This anti-inflammatory effect is also suggested by previous studies, which have shown that GLA supplementation increases the levels of anti-inflammatory metabolites in the skin.

Other hypotheses have emerged in the last decade to explain the rising trend of atopic diseases, subsumed under the broader context of the 'hygiene-hypothesis'. Studies have shown that hay fever and atopic dermatitis occur less frequently in infants who have older brothers and/or sisters. This effect has been explained by the greater chances of cross-infection from older siblings in large families, which may have an important protective role in the expression of atopy: the so-called sibling effect. A recent study by Karmaus *et al.* showed that the effect of increasing birth order could already be shown in cord blood IgE levels. As the concentration of total IgE in umbilical cord blood was found in several studies to be predictive of later development of atopy, the sibling effect may have its origin (at least partly) in utero. If this 'intra-uterine sibling effect'-hypothesis is correct, also neonatal IgE would be expected to decrease with parity. We aimed to test this idea using neonatal serum IgE, instead of cord blood IgE as Karmaus did (**chapter 4**). We were able to confirm that increasing birth order is accompanied by lower total serum IgE levels at the age of one week. As EFA levels in the mother during pregnancy might influence the atopic outcomes in her infants we wanted to investigate whether intra-uterine EFAs play a role on total serum IgE at birth since also EFA levels in the mother during pregnancy are influenced by the number of pregnancies.

We did find that parity was associated with a lower DHA status of the mother, but not of the infant. According to the current hypothesis of n-6/n-3 EFAs a high level of n-3 EFAs would protect against high levels of IgE in the infant. We could not demonstrate such an effect on

neonatal IgE. We did find seasonal influences that suggest an intra-uterine effect. Our findings suggested that pollen exposure in atopic, pregnant women confers intrauterine stimulation of fetal IgE production.

Studies of oral EFA supplementation to alleviate atopic dermatitis have been performed for some decades already using supplements with high GLA content from primrose oil or borage oil, or n-3 LCPs from fish oil. We have performed a meta-analysis of these studies (**chapter 5**) to estimate the effect of EFA supplementation on the severity of atopic dermatitis. The pooled effect size for GLA gave no clear support for the efficacy of GLA supplementation in subjects with atopic dermatitis. Most studies of GLA supplementation were of low quality, included low numbers of subjects, and/or had an inadequate description of the results. Therefore, we had to use very conservative assumptions when calculating the pooled effect size of GLA supplementation on atopic dermatitis. As a result, we cannot exclude a small beneficial effect of GLA supplementation on severity of atopic dermatitis. Fish oil supplementation showed no beneficial effect.

**Chapter 6** discusses the methodology and results of the EFAtop study and the meta-analysis. We found that the clinical outcomes (diagnosis of atopic dermatitis and severity of atopic dermatitis) were not correlated with total serum IgE. This indicates that other components are involved in the pathogenesis of atopic dermatitis at an early age. The results of both our observational study and the RCT suggest that EFAs play no direct role in the IgE mediated component of atopy or in the prevention of atopic dermatitis, but possibly do exert an influence on the inflammatory component of the atopic dermatitis as expressed by the severity of the dermatitis. Our meta-analysis gave no clear support for the efficacy of GLA supplementation in subjects with atopic dermatitis, but the studies included in the meta-analysis were mainly performed in adults with ongoing dermatitis. Therefore, an effect in infants is not excluded and this fits in the findings of previous studies that EFAs are mainly important in the development of atopy in the first months of life.

The risk of atopic dermatitis can be lowered by prolonged breastfeeding. However, for some women this is not an option. Therefore, adding n-6 and/or n-3 EFAs in artificial formula might be an option. Our study does not show convincingly that supplementation with GLA to formula is effective. In light of the n-6/n-3 hypothesis too little is yet known about the optimal ratios between the EFAs for enrichment of formula. Finally the implications for future research are considered. At this moment studies are performed in which the effects of enrichment of formula with n-3 LCPs on neurological development in infants are studied.

To further explore a potential effect of different EFA formulation in formula on prevention of atopic dermatitis, these ongoing trials could include atopy as secondary outcome. Longer follow-up of observational studies and randomized controlled trials in infants should be performed in order to assess whether the results found in the first year are still present at later age.

## SAMENVATTING

In de laatste drie decennia is het voorkomen van atopische aandoeningen (zoals atopisch eczeem/ dauwworm, voedsel-allergieën, hooikoorts en andere luchtweg allergieën, en allergisch astma) verdubbeld tot verdrievoudigd in de Westerse wereld. Dit proefschrift gaat over de rol van essentiële vetzuren bij het ontstaan van atopische aandoeningen. Essentiële vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren van de n-3 en n-6 families, die gezien hun rol in het menselijk lichaam, onmisbaar zijn. De twee hoofdvetzuren, linolzuur en alfa-linoleenzuur, kunnen niet door de mens zelf gemaakt worden en dienen uit het voedsel te worden opgenomen. Mensen zijn wel in staat om deze essentiële vetzuren verder om te zetten tot nog langere en meer onverzadigde vetzuren. Als in dit proefschrift verwezen wordt naar essentiële vetzuren omhelst dit niet alleen linolzuur en alfa-linoleenzuur maar ook de meer verlengde en meer onverzadigde vetzuren van dezelfde familie. In **hoofdstuk 1** wordt beschreven hoe deze essentiële vetzuren betrokken kunnen zijn in het ontstaan van atopische aandoeningen. In de n-6 familie, wordt linolzuur, opgenomen uit de voeding, omgezet in gamma-linoleenzuur (gamma-linolenic acid, GLA) en lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren (long chain polyenes, LCP's) zoals dihomo-gamma-linoleenzuur en arachidonzuur. Alhoewel de LCP's van de n-3 familie gemaakt kunnen worden uit alfa-linoleenzuur, is de belangrijkste bron van n-3 LCP's het voedsel. In de dertiger jaren van de twintigste eeuw werd ontdekt dat serum van kinderen met atopisch eczeem (dauwworm) lagere spiegels van arachidonzuur, een n-6 LCP, bevatten dan gezonde kinderen. Meer recente onderzoeken in bloed van patiënten met atopisch eczeem hebben iets hogere spiegels aan linolzuur en wezenlijk lagere spiegels aan n-6 LCP's aangetoond. Als een verklaring hiervoor voerde men aan dat de omzetting van linolzuur naar GLA en de daarop volgende n-6 LCP's verminderd was, mogelijk als gevolg van een verminderde activiteit van het enzym delta-6-desaturase (D6D).

In het begin van de negentiger jaren van de twintigste eeuw toonden Galli en zijn medewerkers aan dat het navelstrengbloed van kinderen met een familiegeschiedenis van atopie die later atopisch eczeem kregen, lagere spiegels bevatte van n-6 LCP's dan van de kinderen die gezond bleven. Nog andere onderzoeken toonden aan dat de moedermelk van vrouwen wier kinderen vervolgens atopisch eczeem kregen, lagere spiegels aan n-6 LCP's hadden dan de moedermelk van moeders wier kinderen gezond bleven. Daarnaast werd het duidelijk dat langdurige borstvoeding bescherming bood tegen het ontstaan van atopisch eczeem bij kinderen.

In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven (die we het EFAtop-onderzoek zijn gaan noemen, naar 'EFA', essentiële vetzuren in het engels en 'atop' van atopie) naar de rol van essentiële vetzuren bij het ontstaan van atopische aandoeningen, uitgaande van een verminderde activiteit van het D6D (de D6D-hypothese). Ondertussen was een nieuwe hypothese opgesteld door Black en Sharpe die suggereerden dat de verhouding van n-6 tot n-3 vetzuren in het huidige voedselopname patroon de basis zou kunnen zijn voor de sterke stijging van atopische aandoeningen in de laatste decennia. In de Westerse landen is de consumptie van n-6 en n-3 vetzuren drastisch veranderd als gevolg van een verhoogde linolzuur inname, grotendeels uit margarines en plantaardige oliën, en een verlaagde inname van n-3 vetzuren, voornamelijk door een verminderde consumptie van vis. De rol van de ratio van n-6/n-3 vetzuren werd bevestigd door andere onderzoeken waarin werd aangetoond dat



een hoge consumptie van margarine en een lage inname van boter geassocieerd waren met atopische aandoeningen bij kinderen. Aan de hand van de gegevens uit het EFAtop-onderzoek konden wij ook de n-6/n-3 hypothese toetsen.

Het EFAtop onderzoek bestond uit twee onderzoeken, een observationeel onderzoek zoals beschreven in **hoofdstuk 2**, en een gerandomiseerd onderzoek, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**. In beide onderzoeken werden atopische, zwangere vrouwen ingesloten in het onderzoek die 34-36 weken zwanger waren. De belangrijkste uitkomstmaten waren; de aanwezigheid van atopisch eczeem (vastgesteld met de UK Working Party Criteria) en de ernst van het eczeem (vastgesteld middels de SCORAD) op de leeftijd van één jaar bij het kind. Naast deze klinische uitkomstmaten namen we ook biologische markers voor atopie mee: totaal en specifiek IgE. Allergische verschijnselen zijn meestal gebaseerd op de vorming van IgE-antilichamen tegen veel voorkomende stoffen in de lucht of in de voeding (specifiek IgE; IgE gemedieerde overgevoeligheid); terwijl al vroeg in het leven een verhoogd totaal niveau van IgE in het bloedserum duidt op een atopische aanleg hiervoor. Totaal serum IgE werd bij het kind bepaald op de leeftijd van één week als voorspeller voor latere atopische aandoeningen. De vetzuurstatus en IgE status van de moeder werd vastgesteld bij opname in het onderzoek. Bij de zuigelingen werd de essentiële vetzuurstatus van het plasma vastgesteld op de leeftijden van één week, drie maanden, zes maanden en één jaar.

Het observationeel onderzoek zoals beschreven in **hoofdstuk 2** had als doel het onderzoek van Galli et al., welke aantoonde dat vroege veranderingen in essentiële vetzuurstatus voorafgaan aan atopisch eczeem, te bevestigen. In ons onderzoek werden 64 moeders en hun kinderen gevolgd vanaf 34-36 weken zwangerschap tot het kind de leeftijd bereikte van één jaar. Alle kinderen kregen ten minste 4 weken uitsluitend borstvoeding. Als een maat voor D6D activiteit, berekenden we 2 indexen uit de essentiële vetzuurspiegels, voor de n-6 en de n-3 vetzuren afzonderlijk. Tegelijkertijd keken we naar de ratio van de n-6/n-3 vetzuren en naar een tweetal indexen die de n-3 status beschrijven, de docosahexaenoic acid (DHA) sufficiency index en de DHA deficiency index. Bij 25 kinderen werd op de leeftijd van één jaar de diagnose atopisch eczeem vastgesteld. We vonden dat er geen samenhang bestond tussen deze indexen en de latere atopische uitkomsten. Ons onderzoek kon ook geen verband aantonen met de lagere spiegels van n-6 LCP's in de moedermelk van de moeders wier kinderen atopisch eczeem ontwikkelden, hetgeen in eerder onderzoek wel was gevonden. Echter, in de groep kinderen die het minst ernstige eczeem hadden in vergelijking tot de kinderen met het meest ernstige eczeem was de DHA sufficiency index 53% lager in de moeders tijdens de zwangerschap, 31% lager bij de kinderen op de leeftijd van één week en 58% lager in de kinderen op de leeftijd van drie maanden. Deze resultaten ondersteunen de D6D hypothese niet, maar suggereren dat lage spiegels van n-3 vetzuren de ontwikkeling van atopisch eczeem verergeren. Dit past gedeeltelijk bij de n-6/n-3 hypothese. Over de discrepantie met eerder genoemde onderzoeken die waren uitgevoerd in Italië en Zimbabwe, waaronder die van Galli, speculeren we dat dit te wijten is aan een hogere inname van linolzuur en een hogere ratio van de inname in n-6/n-3 vetzuren in Nederland.

Resultaten van ons onderzoek komen niet overeen met de hypothese dat een aangeboren afwijking van het D6D enzym systeem in moeders of kinderen atopisch eczeem veroorzaakt. Onze resultaten geven wel aan dat een relatief tekort van n-3 LCP's inname door de moeder een rol kan spelen in de ontwikkeling van atopisch eczeem. Door de moeder wordt de n-3

status van het kind bepaald, via aanvoer in de baarmoeder en in de moedermelk na de geboorte.

In **hoofdstuk 3** wordt de opzet en de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde trial (suppletie-studie) beschreven. De verwachting werd getest of toevoeging van borage olie welke rijk is aan GLA, aan de flesvoeding gedurende de eerste 6 levensmaanden, in een dosering vergelijkbaar met de inname die zuigelingen hebben via de borstvoeding, kan beschermen tegen de ontwikkeling van atopisch eczeem. De verwachting kwam voort uit de D6D-hypothese, omdat GLA het eerste omzettingsproduct is van linolzuur in de n-6 keten van essentiële vetzuren, en toevoeging van buitenaf de veronderstelde gestoorde D6D omzetting zou omzeilen. Deelnemers aan dit onderzoek waren 118 flesgevoede kinderen van moeders met een voorgeschiedenis van atopische aandoeningen. De kinderen werden willekeurig toegewezen aan het GLA supplement of aan een placebo supplement. De intention-to-treat analyse toonde aan dat het risico op atopisch eczeem en de ernst van het eczeem lager leek te zijn in de GLA groep in vergelijking tot de placebogroep. Ook andere, secundaire atopische uitkomsten (jeuk en het gebruik van hormoonzalfen) wezen in die richting. Echter, het effect was kleiner dan vooraf voorspeld en was niet statistisch significant (wat betekent dat de resultaten ook op toeval kunnen berusten). De GLA spiegels in de plasma fosfolipiden verdubbelde in de GLA groep in vergelijking met de placebo groep. We gebruikten deze toename van GLA in bloed als een maat voor therapietrouw en onderzochten of deze toename verband hield met de atopische uitkomsten. Deze verklarende analyse toonde aan dat een sterke stijging van GLA spiegels tussen één week en drie maanden geassocieerd was met een statistisch significant lagere ernst van het eczeem op de leeftijd van één jaar. Omdat deze resultaten niet gebaseerd zijn op een intention-to-treat analyse is een oorzakelijk verband niet met zekerheid aangetoond en kan vertekening niet uitgesloten worden. De resultaten zijn systematisch nagekeken op vormen van vertekening, maar geen kon worden aangetoond. De resultaten zouden nog verklaard kunnen worden door een verschil in essentieel vetzuurmetabolisme tussen kinderen met en zonder atopisch eczeem, welke alleen tot uitdrukking komt na toevoeging van GLA aan de voeding. We achten dit echter niet waarschijnlijk omdat het in geen van de hypothesen past. We concluderen dat het geven van GLA aan kinderen met een verhoogd risico op atopisch eczeem de ernst van de symptomen vermindert, maar we kunnen dit niet staven met causaal bewijs.

We vonden in het observationeel onderzoek en de suppletiestudie opmerkelijke overeenkomsten met betrekking tot de uitkomstmaten. De resultaten van zowel het observationeel onderzoek als de suppletiestudie (**hoofdstukken 2 en 3**) geven aan dat essentiële vetzuren gerelateerd zijn aan de ernst van atopisch eczeem, maar er werd geen enkele relatie gevonden met totaal of specifiek IgE. Daarom kunnen we concluderen dat essentiële vetzuren geen directe rol spelen in de IgE aangestuurde deel van atopie bij de preventie van atopisch eczeem, maar wel een invloed hebben op de ernst van atopie in het eerste levensjaar. Dit is mogelijk gebaseerd op een ontstekingsremmend effect van essentiële vetzuren zoals GLA en n-3 vetzuren. Dit wordt bevestigd door eerder onderzoek, dat heeft aangetoond dat toevoeging van GLA aan de voeding de spiegels van ontstekingsremmende metabolieten in de huid kan verhogen.



Naast de n-6/n-3 balans hypothese die de stijgende trend van atopische aandoeningen verklaarde, zijn in de laatste jaren meer hypothesen naar voren gekomen, die samengevat kunnen worden als de hygiëne-hypothese. Onderzoeken hebben aangetoond dat hooikoorts en atopisch eczeem minder vaak voorkomt bij kinderen die al oudere broers en/of zussen hebben. Dit effect wordt verklaard door de grotere kans op infecties door de aanwezigheid van oudere broers en zussen in grote families, welke een beschermende rol zouden spelen in de preventie van atopie; het zogenoemde 'sibling-effect'. Een recent onderzoek door Karmaus heeft echter aangetoond dat het effect van een hogere rang in geboorte al aantoonbaar is op IgE-spiegels in het navelstrengbloed. Omdat eerder is gebleken dat IgE-spiegels in navelstrengbloed ook voorspellend zijn voor de ontwikkeling van latere atopie, zou het 'sibling-effect' zijn oorsprong dus al (gedeeltelijk) in de baarmoeder kunnen hebben. Als deze 'intra-uteriene sibling effect'-hypothese juist is zou neonataal IgE lager zijn naar mate de pariteit van de moeder (het aantal geborenen) hoger is. We hebben het onderzoek van Karmaus proberen te herhalen (**hoofdstuk 4**) en konden bevestigen dat een hogere rang in geboorte samengaat met lagere IgE spiegels op de leeftijd van één week. Nu kwam ook de vraag naar voren of de intra-uteriene essentiële vetzuurspiegels hierbij een rol spelen. Immers, ook de essentiële vetzuurspiegels van de moeder tijdens de zwangerschap worden bepaald door het aantal zwangerschappen dat zij eerder heeft gehad. We konden inderdaad aantonen dat pariteit geassocieerd was met een lagere DHA status van de moeder, maar niet van het kind.

Uitgaande van de huidige hypothese betreffende de n-6/n-3 essentiële vetzuren zouden hogere gehalten van n-3 vetzuren moeten beschermen tegen hoge IgE spiegels bij het kind. Op neonataal IgE konden wij zo'n effect niet aantonen. Wel vonden we seizoensinvloeden die een intra-uterien effect suggereren. Het lijkt erop dat de blootstelling aan pollen bij atopische zwangere vrouwen leidt tot intra-uteriene stimulatie van foetale IgE productie.

Onderzoeken waarin orale essentiële vetzuur-supplementen worden gegeven om atopisch eczeem te verlichten worden al tientallen jaren gedaan. Meestal worden supplementen gegeven met hoge doseringen van GLA, gewonnen uit teunisbloemolie of borage olie, of n-3 LCP's, gewonnen uit visolie. We hebben een meta-analyse uitgevoerd van deze onderzoeken (**hoofdstuk 5**) om het effect van de essentiële vetzuur-supplementen op de ernst van atopisch eczeem te schatten. De gebundelde effectmaat (effect size) voor GLA en n-3 LCP's gaf geen duidelijk bewijs voor de werkzaamheid van GLA bij mensen met atopisch eczeem. De meeste onderzoeken waren van slechte kwaliteit, hadden weinig deelnemers, en/of beschreven de resultaten onvoldoende. Hierdoor moesten we conservatieve aannames doen bij de berekening van de gebundelde effectmaat. Dientengevolge kunnen we niet uitsluiten dat een klein effect van GLA suppletie op de ernst van atopisch eczeem aanwezig is. Visolie had geen enkel positief effect op de ernst van atopisch eczeem.

In **hoofdstuk 6** bespreken we de methodologie en de resultaten van het EFAtop onderzoek en de meta-analyse. We hebben aangetoond dat de klinische uitkomstmaten (de diagnose van atopisch eczeem en de ernst hiervan) niet correleerden met totaal serum IgE. Dit geeft aan dat er nog andere componenten betrokken zijn in de pathogenese van atopisch eczeem. De resultaten van zowel het observationeel onderzoek als de suppletiestudie suggereren dat essentiële vetzuren geen directe invloed hebben op de IgE gemedieerde component van atopie, maar mogelijk wel op de ontstekingscomponent zoals het tot uitdrukking komt in de

ernst van atopisch eczeem in het eerste levensjaar mogelijk door een ontstekingsremmend effect. De meta-analyse gaf geen duidelijk bewijs voor de werkzaamheid van GLA bij mensen met atopisch eczeem, maar de onderzoeken die in de meta-analyse waren opgenomen waren voornamelijk uitgevoerd bij volwassenen met reeds bestaand eczeem. Derhalve is een effect bij jonge kinderen niet uitgesloten en dit past bij onze bevindingen dat essentiële vetzuren vooral in de eerste maanden van belang zijn in de ontwikkeling van atopie.

Preventie van atopisch eczeem wordt het best bereikt door langdurig borstvoeding te geven. Voor sommige vrouwen is dit geen optie. Daarom zouden flesvoedingen verrijkt kunnen worden met n-6 en/of n-3 essentiële vetzuren. Uit ons onderzoek komt echter niet overtuigend naar voren dat toevoeging van GLA aan flesvoeding effectief is. In het licht van de n-6/n-3 hypothese is nog te weinig bekend over de optimale verhoudingen tussen de essentiële vetzuren.

Uiteindelijk worden de punten voor toekomstig onderzoek besproken. Momenteel worden er veel onderzoeken gedaan waarbij gekeken wordt naar de neurologische effecten van n-3 vetzuurtoevoeging aan flesvoeding. Om te kijken of essentiële vetzuren een positief effect hebben op atopisch eczeem in de vroege jeugd, kunnen de al lopende onderzoeken waarbij n-3 vetzuren aan de flesvoeding worden toegevoegd atopisch eczeem als secundaire uitkomstmaat meenemen. Een langere opvolging van observationele onderzoeken en gerandomiseerde gecontroleerde trials moet worden uitgevoerd om te bepalen of de resultaten die veelal worden gevonden in het eerste levensjaar ook aanwezig zijn als de kinderen ouder worden.